

MEHR-PHOTONEN-FLUORESZENZMIKROSKOP MIT FLÄCHENDETEKTOR

Die Erfindung bezieht sich auf ein Mehr-Photonen-Lumineszenzmikroskop mit einem Anregungsstrahlengang, der ein Objektiv aufweist, das Anregungsstrahlung in einem
5 Fokuspunkt in der Probe bündelt, einer Scan-Einrichtung, die den Fokuspunkt zumindest eindimensional verstellt, und einer Detektoreinrichtung, die in der Probe durch Mehr-Photonen-Anregung stimulierte Lumineszenzstrahlung aufnimmt. Die Erfindung bezieht sich weiter auf ein Verfahren zur Mehr-Photonen-Lumineszenzmikroskopie, bei dem Anregungsstrahlung in einem
10 in einer Probe liegenden Fokuspunkt gebündelt, dadurch in der Probe durch Mehr-Photonen-Anregung Lumineszenzstrahlung stimuliert wird, der Fokuspunkt zum Abscannen der Probe verstellt und die Lumineszenzstrahlung detektiert wird.

Bei herkömmlicher Lumineszenzmikroskopie werden Fluorophore oder Eigenlumineszenzeffekte in einer Probe angeregt. Dazu wird üblicherweise eine gebündelte,
15 auf maximale Lumineszenz abgestimmte Anregungsstrahlung, meist Laserstrahlung, verwendet. Die Anregung erfolgt dabei im Fokusbereich, wobei auch im einfallenden bzw. ausfallenden Lichtkegel des fokussierten Strahlenbündels Lumineszenz stimuliert wird. Zur Bilderzeugung wird die Lumineszenzstrahlung durch eine konfokale Detektion nur aus dem Bereich des Fokus der Anregungsstrahlung aufgenommen. Durch Abrastern einer Probe
20 entsteht ein Bild.

Bei Mehr-Photonen-Lumineszenzmikroskopie wird die Anregungsstrahlung spektral so gewählt, daß mindestens zwei Photonen nötig sind, um eine Anregung zu bewirken. Da die Anregungswahrscheinlichkeit damit stark vermindert ist, kann eine effektive Anregung nur bei
25 einer sehr hohen Flußdichte erfolgen, die nur exakt im Fokus der gebündelten Anregungsstrahlung gegeben ist. Deshalb wird nur im Fokuspunkt eine Emission von Lumineszenz- oder Fluoreszenzstrahlung angeregt. Die bei herkömmlicher Lumineszenzmikroskopie erforderliche konfokale Detektion kann entfallen, da eine Ausbleichung von Lumineszenzstrahlung, die außerhalb des Fokus der Anregungsstrahlung emittiert wurde, nicht nötig ist. Die Mehr-Photonen-Lumineszenzmikroskopie arbeitet damit
30

ohne konfokale Streulichtunterdrückung bei der Detektion. Die verwendeten Detektoren werden als direkte Detektoren bezeichnet. Es wird diesbezüglich auf die Mikroskope der BIO-RAD Microscience, USA, verwiesen. Das im Internet verfügbare Dokument <http://microscopy.bio-rad.com/faqs/multophotone/faqs2.htm> schlägt als direkten Detektor eine auch für die konfokale

5 Mikroskopie übliche Photomultipliereinheit vor, die über einen chromatischen Strahlteiler in den Anregungsstrahlengang eingekoppelt ist und Fluoreszenzstrahlung aufnimmt, die in zur Einstrahlung der Anregungsstrahlung entgegengesetzter Richtung zurückläuft. Der in der Einheit verwendeten Photomultiplerröhre ist eine entsprechende Sammellinse vorgeschaltet, die zusammen mit einer im Anregungsstrahlengang vorhandenen Objektivlinse das Probenfeld

10 auf das relativ kleine Fenster der hochempfindlichen Photomultiplerröhre vollständig abbildet. Da dies für die gesamte Abtastung der Probe erfolgen muß, ist dabei ein gewisser optischer Aufwand unvermeidlich, insbesondere da die zur Abbildung verwendete Objektivlinse auch Teil der Fokussierung des die Mehr-Photonen-Fluoreszenz anregenden Laserstrahls ist. W. Denk et al., „Two-photon molecular excitation in laser scanning microscopy“ in „Handbook of Biological

15 Confocal Microscopy“, Plenum Press, New York, 1995 offenbart, eine Photomultiplerröhre im Durchlichtbetrieb zu verwenden. Auch die 1998 eingereichte DE 198 01 139 sieht dies vor, wobei zusätzlich noch ein Kondensor zum Einsatz kommt, wie er bei BIO-RAD im Auflichtbetrieb verwendet wird.

20 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Mehr-Photonen-Lumineszenzmikroskop der eingangs genannten Art sowie ein entsprechendes Verfahren zur Mehr-Photonen-Lumineszenzmikroskopie so weiterzubilden, daß die Strahlungsdetektion mit verringertem Aufwand möglich ist.

25 Diese Aufgabe wird mit einem Mikroskop der eingangs genannten Art gelöst, bei dem die Detektoreinrichtung einen Flächendetektor aufweist, der sich auf der dem Objektiv gegenüberliegenden Seite der Probe befindet. Die Aufgabe wird weiter gelöst durch ein Verfahren der eingangs genannten Art, bei dem die Lumineszenzstrahlung auf der der Einstrahlung der Anregungsstrahlung gegenüberliegenden Seite flächenhaft detektiert wird.

30 Erfindungsgemäß wird also ein sogenannter „direkter“ Detektor verwendet, der nun als Flächendetektor ausgebildet ist, der sich auf der dem Objektiv gegenüberliegenden Seite der Probe befindet. Unter Flächendetektor wird dabei jeder Detektor verstanden, dessen Detektorfläche größer ist, als der Lichtweg zur Probe, in der die Lumineszenzstrahlung entsteht.

35 Durch die Anordnung eines solchen Flächendetektors im transmittiven Betrieb ist es zum einen möglich, auf intensitätsmindernde chromatische Strahlteiler zu verzichten. Zum andern kann der Flächendetektor mit äußerst geringem Abstand zur Probe angeordnet werden, so daß er einen großen Raumwinkel bezüglich in der Probe entstandener Lumineszenzstrahlung abdeckt. Der

im transmissiven Betrieb verwendete Flächendetektor empfängt sehr viel mehr Lumineszenz-Strahlungsintensität und erzielt damit ein besseres Signal/Rauschverhältnis; dies insbesondere auch, weil keine Verluste durch zwischengeschaltete, auch zur Einstrahlung der Anregungsstrahlung verwendete Optiken, wie Abbildungsoptiken oder dichroitische Strahlteiler, erfolgen. Die Detektion der Lumineszenzstrahlung muß nicht mehr durch das Objektiv des

Um einen möglichst großen Raumwinkel abzudecken, ist es vorteilhaft, daß der Flächendetektor in einem Abstand zum Fokuspunkt liegt, der sehr viel kleiner als die Ausdehnung des Flächendetektors ist, beispielsweise nur ein Zehntel davon beträgt.

Bei vielen Detektoren mit einem flächig ausgedehnten Detektionsbereich ist es vorteilhaft, die Strahlung möglichst senkrecht zum flächenhaften Detektionsbereich einfallen zu lassen, da dann die Nachweiswahrscheinlichkeit maximal ist. Es ist deshalb zur Signalhomogenisierung bevorzugt, zwischen Flächendetektor und Probe ein optisches Element anzuordnen, das in der Probe entstehende Lumineszenzstrahlung auf den Flächendetektor richtet. Es dient insbesondere nicht zur Einbringung der Anregungsstrahlung. Das optische Element kann in einer besonders einfachen Ausführungsform als Gitter ausgebildet werden, vorzugsweise als holographisches Gitter.

In einer besonders einfach zu realisierenden Bauweise kann ein solches optisches Element auch direkt auf der Unterseite eines Probenträgers, der im Lumineszenz-Mikroskop verwendet wird, angebracht werden.

Bei der Lumineszenzmikroskopie ist es möglich, biologische Proben anhand ihres Eigenlumineszenzspektrums zu identifizieren. Auch dieses Vorgehen ist im erfindungsgemäßen Lumineszenzmikroskop möglich, wenn ein ortsauflösender Flächendetektor verwendet und zwischen Flächendetektor und Probe ein Spektralanalysator geschaltet wird, der von der Probe ausgehende Strahlung spektral zerlegt. In einer sehr einfachen Gestaltung wird zur spektralen Zerlegung das bereits erwähnte Gitter zwischen Probe und Flächendetektor angeordnet. Das Gitter oder der Flächendetektor ist dazu mit einer geeigneten Mechanik gekoppelt, die eine ein- oder zweidimensionale Querverschiebung (bezogen auf die flächenhafte Ausbildung des zu untersuchenden Präparats) vornimmt. Ein Verschieben des Gitters oder des Flächendetektors bewirkt eine Verschiebung des vom Eigenlumineszenzspektrum abhängigen Interferenzmusters und erlaubt so eine Probenidentifikation. Alternativ oder zusätzlich kann das Signal/Rauschverhältnis gesteigert werden, wenn eine bekannte spektrale Verteilung gesucht wird.

Die Erfindung wird nachfolgend unter Bezugnahme auf die Zeichnungen beispielshalber noch näher erläutert. In den Zeichnungen zeigt:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines Ausschnitts eines Mikroskops zur Mehr-Photonen-Fluoreszenzmikroskopie und

Fig. 2 eine schematische Darstellung des eine Mehr-Photonen-Fluoreszenz anregenden Laserstrahls.

10 In Fig. 1 ist schematisch ein Mikroskop M dargestellt, das Mehr-Photonen-Fluoreszenz- oder Lumineszenzmikroskopie erlaubt. Dabei ist in Fig. 1 nur der Bereich des Mikroskops, in dem sich die Probe befindet, dargestellt.

Das Mikroskop M weist eine (nicht dargestellte) Strahlquelle auf, die einen Laserstrahl 1 mit
15 einer Wellenlänge um 700 nm abgibt. Der Laserstrahl 1 fällt durch ein Objektiv 2, das einen fokussierten Strahl 3 abgibt. Der Fokus 4 liegt dabei in einer Probe 5, die sich unter dem Objektiv 2 hinter einem Deckglas 6 auf einem Probenträger 7 befindet.

Der derart in die Probe 5 fokussierte Laserstrahl 1 bewirkt, wie in Fig. 2 dargestellt ist, eine
20 Mehr-Photonen-Anregung in der Probe 5. Dabei kann entweder eine Eigenfluoreszenz des biologischen Materials der Probe 5 oder eine Fluoreszenz speziell in der Probe 5 vorgesehener Fluorophore angeregt werden. Der durch das in Fig. 2 nur schematisch gezeichnete Objektiv 2 in einer Strahltille T fokussierte Laserstrahl 1 erreicht lediglich im Bereich des Fokus 4 eine Strahldichte, die zur Anregung von Mehr-Photonen-Fluoreszenz ausreicht. Außerhalb der
25 Strahltille T kann keine Mehr-Photonen-Fluoreszenz mit ausreichender Wahrscheinlichkeit angeregt werden. Es entsteht deshalb lediglich im Bereich des Fokus 4 Fluoreszenzstrahlung. An anderen Stellen im fokussierten Strahl 3 tritt keine Fluoreszenz auf.

Beim Mikroskop M kann also davon ausgegangen werden, daß Fluoreszenzstrahlung
30 ausschließlich aus dem Fokus 4 stammt. Eine ortsauflösende Detektion der Fluoreszenzstrahlung ist deshalb nicht erforderlich. Um die homogen im Fokus 4 abgestrahlte Fluoreszenzstrahlung möglichst vollständig aufnehmen zu können, ist unter dem Probenträger 7 ein Gitter 8 angeordnet, das innerhalb eines Strahlkegels K ausgehende Strahlung so auf einen CCD-Sensor 9 umleitet, daß die Strahlung möglichst senkrecht auf den Sensor 9 fällt.

35

Das optionale Gitter befindet sich in einem sehr geringen Abstand d unterhalb des Fokus 4, so daß in Kombination mit der vergleichsweise großen Ausdehnung des in der Fig. 1 nur als

Schnittdarstellung dargestellten Sensors 9 ein sehr großer Raumwinkel bezogen auf den Fokus 4 abdeckt, ist.

Da die Darstellung in Fig. 1 bezüglich der Dicken der Probe 5, des Probenträgers 7 und des Gitters 8, insbesondere bezüglich des Abstandes d , nicht maßgeblich, sondern stark vergrößert ist, sammelt die den Flächendetektor verkörpernde Einheit aus Gitter 8 und Sensor 9 nahezu alle in einen Halbraum emittierte Fluoreszenzstrahlung auf. Das Signal/Rausch-Verhältnis ist dadurch stark verbessert.

Der CCD-Sensor 9, der im vorliegenden Beispiel als back illuminated CCD-Sensor ausgebildet ist, liefert die entsprechende Bildinformation an ein Steuergerät 10. Dieses führt die Signalauswertung durch.

Zur Ausblendung der auch auf die Detektoreinheit gerichteten Anregungsstrahlung 1 können verschiedene Ansätze verwendet werden. Zum einen kann ein Sensor 9 zum Einsatz kommen, der bezüglich der Anregungsstrahlung nicht empfindlich ist. Zum andern kann bei der Verwendung einer gepulsten Anregungsstrahlung die Auslesung des Sensors 9 auf Zeiträume beschränkt werden, in denen keine Anregungsstrahlung 1 emittiert wird. Auch ist es möglich, den relativ kleinen Bereich des flächenhaften Detektors, in dem Anregungsstrahlung auf den Sensor 9 fällt, auszublenden. Dazu kann entweder ein ortsauflösender Detektor dienen, der im betroffenen Bereich nicht ausgelesen wird, oder es wird dem Sensor 9 eine geeignete (gegebenenfalls verstellbare) Blendeneinrichtung vorgeschaltet. Eine weitere Möglichkeit stellt die Verwendung eines geeigneten Filters oder dichroitischen Reflektors dar, der die Anregungsstrahlung vom Detektor fernhält. Diese Möglichkeiten zum Unterdrücken der Anregungsstrahlung durch zeitliches oder örtliches Ausblenden können natürlich allein oder in beliebiger Kombination zum Einsatz kommen.

Im vorliegenden Ausführungsbeispiel ist an der Unterseite des Probenträgers 7 und/oder am Gitter 8 ein Filter für Anregungsstrahlung angebracht. Es handelt sich dabei um ein Infrarotsperfilter, das bei 700 nm sperrt.

Eine weitere Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses bzw. eine weitere Informationsgewinnung ist möglich, wenn das Gitter 8 eine spektrale Zerlegung der in den Strahlkegel K eintretenden Fluoreszenzstrahlung vornimmt. Das Steuergerät 10 liest dazu den (ortsauflösend detektierenden) Sensor 9 geeignet aus und identifiziert eine Probe 5 anhand deren Eigenfluoreszenzspektrum. Die spektrale Aktivität des Gitters 8 erschließt weiter eine zusätzliche, spektrale Möglichkeit, die Anregungsstrahlung 1 auszublenden, da sie sich spektral deutlich von der Fluoreszenzstrahlung unterscheidet.

In der Regel wird das Gitter 8 ein Interferenzmuster auf dem Sensor 9 erzeugen. Zur spektralen Analyse ist es in einer Ausführungsform vorgesehen, daß das Steuergerät 10 eine Relativverschiebung von Gitter 8 und Sensor 9 bewirkt, so daß sich das Interferenzmuster, welches die spektrale Zusammensetzung der in den Strahlkegel K eintretenden Fluoreszenzstrahlung (gegebenenfalls zusammen mit Anregungsstrahlung 1) anzeigt, ändert. Die Änderung ermöglicht dann dem Steuergerät 10 über bekannte Algorithmen eine Aussage über die spektrale Zusammensetzung der Fluoreszenzstrahlung aus dem Fokus 4.

Um einen möglichst großen Raumwinkel zu erreichen sollte der Abstand d natürlich so gering wie möglich sein. In einer weiteren (nicht in Fig. 1 dargestellten) Ausführungsform ist deshalb das Gitter 8 direkt auf der Unterseite des Probenträgers 7 angebracht. Ohne Gitter 8 sollte der Abstand d (nun zwischen Fokus 4 und Sensor 9) minimiert werden, indem der Sensor möglichst nah am Probenträger 7 liegt.

Patentansprüche

1. Mehr-Photonen-Lumineszenzmikroskop (M) mit einem Anregungsstrahlengang, der ein
5 Objektiv (2) aufweist, das Anregungsstrahlung (1) in einem Fokuspunkt (4) in der Probe (5)
bündelt, einer Scan-Einrichtung, die den Fokuspunkt (4) zumindest eindimensional verstellt und
einer Detektoreinrichtung, die in der Probe durch Mehr-Photonen-Anregung stimulierte
Lumineszenzstrahlung aufnimmt, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektoreinrichtung einen
Flächendetektor (9) aufweist, der sich auf der dem Objektiv (2) gegenüberliegenden Seite der
10 Probe (5) befindet.
2. Mikroskop nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Flächendetektor (9) in
einem Abstand (d) zum Fokuspunkt (4) liegt, der klein gegen die Ausdehnung (b) des
Flächendetektors (9) ist, um einen möglichst großen Raumwinkel (K) abzudecken.
15
3. Mikroskop nach einem der obigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen
Flächendetektor (9) und Probe (5) ein, vorzugsweise holographisches, Gitter (8) angeordnet ist.
4. Mikroskop nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gitter (8) auf der
20 Unterseite eines Probenträgers (7) aufgebracht ist.
5. Mikroskop nach einem der obigen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen
ortsauflösenden Flächendetektor (9).
- 25 6. Mikroskop nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch einen CCD-Flächendetektor (9),
vorzugsweise als rückseitenbeleuchteter CCD-Sensor.
7. Verfahren zur Mehr-Photonen-Lumineszenzmikroskopie, bei dem Anregungsstrahlung (1)
in einem in einer Probe (5) liegenden Fokuspunkt (4) gebündelt, dadurch in der Probe (5) durch
30 Mehr-Photonenanregung Lumineszenzstrahlung stimuliert wird, der Fokuspunkt (4) zum

Abscannen der Probe (5) verstellt und die Lumineszenzstrahlung detektiert wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Lumineszenzstrahlung auf der der Einstrahlung der Anregungsstrahlung gegenüberliegenden Seite flächenhaft detektiert wird.

- 5 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß vor der Detektion eine spektrale Zerlegung der Lumineszenzstrahlung erfolgt.

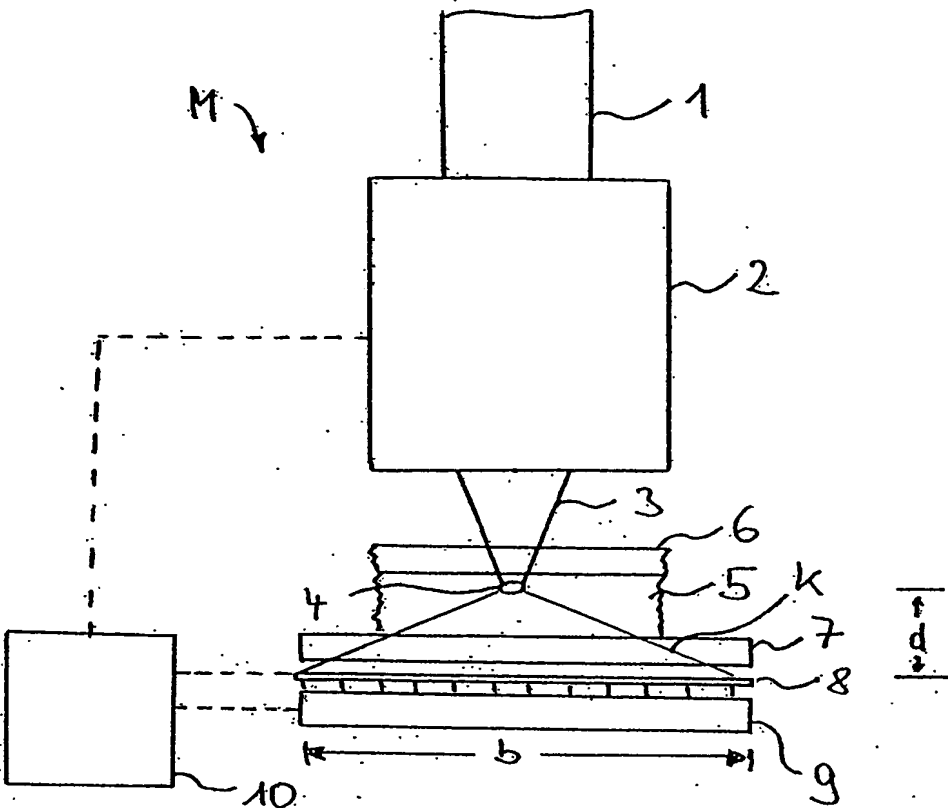


Fig. 1

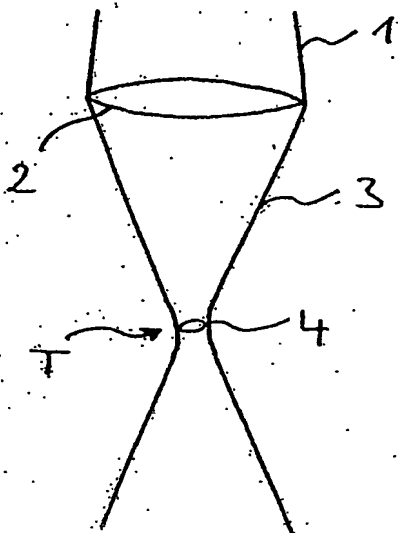


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **onal Application No**
EP 2004/010269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G02B21/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G02B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 57 418 A (LEICA MICROSYSTEMS) 31 May 2001 (2001-05-31) column 4, line 29 - line 53 column 5, line 51 - column 6, line 4; figure 2	1-8
X	US 2003/063379 A1 (FUKUYAMA HIROYA ET AL) 3 April 2003 (2003-04-03) paragraph '0089!	1
A	US 2003/071227 A1 (WOLLESCHENSKY RALF) 17 April 2003 (2003-04-17) paragraph '0037!; figure 4	3, 4, 8
A	DE 198 01 139 A (UHL RAINER DR) 15 July 1999 (1999-07-15) cited in the application column 1, line 58 - line 66 column 3, line 13 - line 18	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 2004

Date of mailing of the international search report

04/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rödig, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/010269

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 19957418	A	31-05-2001	DE	19957418 A1		31-05-2001
			US	6740868 B1		25-05-2004
US 2003063379	A1	03-04-2003	JP	2002196246 A		12-07-2002
			US	2004201885 A1		14-10-2004
US 2003071227	A1	17-04-2003	DE	10151216 A1		24-04-2003
			EP	1302804 A2		16-04-2003
			JP	2003185582 A		03-07-2003
DE 19801139	A	15-07-1999	DE	19801139 A1		15-07-1999
			US	6088097 A		11-07-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In lones Aktenzeichen

PCT/EP2004/010269

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G02B21/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G02B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 57 418 A (LEICA MICROSYSTEMS) 31. Mai 2001 (2001-05-31) Spalte 4, Zeile 29 - Zeile 53 Spalte 5, Zeile 51 - Spalte 6, Zeile 4; Abbildung 2	1-8
X	US 2003/063379 A1 (FUKUYAMA HIROYA ET AL) 3. April 2003 (2003-04-03) Absatz '0089!	1
A	US 2003/071227 A1 (WOLLESCHENSKY RALF) 17. April 2003 (2003-04-17) Absatz '0037!; Abbildung 4	3, 4, 8
A	DE 198 01 139 A (UHL RAINER DR) 15. Juli 1999 (1999-07-15) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 58 - Zeile 66 Spalte 3, Zeile 13 - Zeile 18	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

14. Dezember 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/01/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rödig, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010269

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
DE 19957418	A	31-05-2001	DE	19957418 A1	31-05-2001			
			US	6740868 B1	25-05-2004			
US 2003063379	A1	03-04-2003	JP	2002196246 A	12-07-2002			
			US	2004201885 A1	14-10-2004			
US 2003071227	A1	17-04-2003	DE	10151216 A1	24-04-2003			
			EP	1302804 A2	16-04-2003			
			JP	2003185582 A	03-07-2003			
DE 19801139	A	15-07-1999	DE	19801139 A1	15-07-1999			
			US	6088097 A	11-07-2000			